

**LICHTMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE BEDEUTUNG VON
ENDOTHELSCHÄDEN UND ABSCHIEDUNGSTHROMBEN
IN DER PATHOGENESE DER ARTERIOSKLEROSE**

Karin **Murr**

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554606_0009

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. SEITZ

LICHTMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE BEDEUTUNG VON
ENDOTHELSCHÄDEN UND ABSCHIEDUNGSTHROMBEN
IN DER PATHOGENESE DER ARTERIOSKLEROSE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Karin Murr
aus München

München 1973

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Priv. -Doz., Dr. H. FROST
Korreferent:	Prof. Dr. W. SEITZ
Dekan:	Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 6. 11. 1973



INHALTSÜBERSICHT

I.	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	5
II.	VERSUCHSANORDNUNGEN	7
	1. Stromstossversuche	7
	2. Catgutfadenversuche	8
	3. Lokale Kälteeinwirkung	9
III.	OPERATIVE TECHNIK	10
	1. Allgemeine Angaben	10
	2. Spezielles Vorgehen	10
	3. Gefässentnahme für die mikroskopische Untersuchung	12
IV.	HISTOLOGISCHE TECHNIK	13
	(Fixieren - Einbetten - Schneiden - Färben)	
V.	ERGEBNISSE	15
	A. Stromstossversuche	15
	a) Makroskopische Befunde	15
	b) Mikroskopische Befunde	15
	1. Der Vorgang der Reizung	15
	2. Auflagerungen auf der Gefässinnenwand im verletzten Bereich	16
	3. Veränderungen der Intima	16
	4. Veränderungen der Media und Adventitia	17
	B. Catgutfadenmodell	18

a)	Makroskopische Befunde	19
b)	Mikroskopische Befunde	19
1.	Bildung eines Abscheidungsthrombus	19
2.	Veränderungen des Endothels durch den Abschei- dungsthrombus	20
3.	Umwandlung des Thrombus	20
C.	Kälteversuch	21
a)	Makroskopische Befunde	21
b)	Mikroskopische Befunde	22
1.	Auflagerungen auf dem Endothel	22
2.	Formveränderung des Endothels	22
3.	Veränderungen des subendothelialen Bindegewebes	22
VI.	DISKUSSION	23
VII.	ZUSAMMENFASSUNG	29
VIII.	ABBILDUNGEN	30
IX.	LITERATURVERZEICHNIS	33

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die Thrombose als ein entscheidender Faktor bei der Entstehung der Atherosklerose wurde von ROKITANSKI schon vor 100 Jahren erkannt. Er stellte fest, dass Gefäßwandverdickung, Umwandlung in atheromatöse Beete und Verkalkung der Gefäßwand durch Auflagerung von Blutbestandteilen auf der Gefäßinnenwand entstehen. Diese Feststellung wurde zu seiner Zeit nicht allgemein akzeptiert. Man glaubte, die Gefäßwandveränderungen, die letztlich zur Atherosklerose führen, seien in der Intima oder Media zu suchen, und nicht auf der Intima. Deshalb könnten auch Ablagerungen auf der Intima eines Gefäßes nicht Ursache für derartige Veränderungen sein.

Eine etwas ausführlichere Darstellung der Bedeutung der Thrombose bei der Entstehung der Atherosklerose machten CLARK, GRAEF und CHASIS. Sie untersuchten atherosklerotische Veränderungen in der Aorta und in den Coronararterien und kamen zu dem Ergebnis, dass die hyalinen Einlagerungen (Fibrinoid) in atherosklerotischen Plaques aus umgewandelten thrombotischen Auflagerungen auf der Gefäßinnenwand entstanden sind. Sie beobachteten und beschrieben ausserdem, dass thrombotische Auflagerungen auf der Gefäßintima von Endothel und kollagenem Gewebe bedeckt waren.

Diese Beobachtungen wurden von DUGUID aufgegriffen und fortgeführt. Auch er vermutete, dass eine atheromatöse Plaque aus einem wandständigen Thrombus entstehen kann. - Wenn ein Thrombus von neu gebildetem Endothel überzogen ist, verschwindet das darunter liegende Endothel und wird durch Bindegewebe ersetzt.

Die thrombotischen Bestandteile eines atheromatösen Plaques konnten später von HAUST durch Immunfluoreszenz und im Elektronenmikroskop nachgewiesen werden.

Da die Thrombose nun zumindest als eine Ursache für einen arteriosklerotischen Gefäßwandumbau wahrscheinlich schien, versuchten wir im Modell einen solchen Vorgang zu initiieren und zu verfolgen. Hierzu bot sich zunächst eine experimentell erzeugte Intimaläsion an, auf deren Boden die Entwicklung eines parietalen Abscheidungsthrombus zu erwarten war.

Als Modell diente eine durch Stromstoss beziehungsweise Kälteapplikation lokal erzeugte Gefäßwandläsion, die exakt zu dosieren und auch reproduzierbar ist. Die Antwort auf einen solchen "Reiz", die sich aus der Beziehung zwischen Gefäßwand und Gefässinhalt ergab und möglicherweise einen Weg zu einem arteriosklerotischen Gefäßwandumbau darstellt, wurde dann lichtmikroskopisch untersucht.

Diese Untersuchungen stellen eine Ergänzung der rasterelektronenmikroskopischen Befunde unserer Arbeitsgruppe (FROST) dar, die auch Gefäßwandveränderungen, initiiert oder zumindest begünstigt durch die sogenannten Risikofaktoren, einschliessen. Darüberhinaus geben sie vielleicht eine Antwort auf die Frage, weshalb man der Abscheidungstheorie in der Pathogenese der Arteriosklerose bisher so wenig Bedeutung beigemessen hat.

Der Vorgang der Endothelialisierung von Gefäßwandläsionen und thrombotischen Abscheidungen und damit der Inkorporation wandadhärenter Bestandteile des strömenden Blutes konnte an einem weiteren Modell, einem in das Gefäßlumen eingeführten Catgut- bzw. Seidenfaden studiert werden.

II. VERSUCHSANORDNUNGEN (Begründung und Durchführung)

1. STROMSTOSSVERSUCHE

Anregungen zu einer ersten Versuchsreihe gingen von Arbeiten von P.N. SAWYER und Mitarbeitern aus, die in ausgedehnten Untersuchungen über das elektrische Potential der Gefäßwand dem Mechanismus der intravasalen Thrombose nähergekommen sind. Sie konnten eine Thrombose erzeugen, indem sie zwei Elektroden an die Wand des Blutgefäßes anlegten. Durchfluss von elektrischem Strom erzeugte an der positiven Elektrode einen wandständigen Thrombus.

Wir wollten auf diese Weise über längere Zeit einen unterschwelligen Reiz auf die Gefäßwand eines Kaninchens ausüben, in der Vorstellung einen Vorgang auszulösen, der möglicherweise dem Beginn arteriosklerotischer Veränderungen vergleichbar ist.

Diese Versuche mussten aus technischen Gründen modifiziert werden. Der ursprüngliche Versuchsplan war folgendermassen: Es sollten unterschwellige Stromstöße auf einen Gefäßwandabschnitt über längere Zeit abgegeben werden, d.h. Stromstöße, deren einmalige Verabreichung auch nach längerer angiographischer Beobachtung keine Gefäßlumeneinengung zur Folge hatten bzw. erkennen liessen. Dazu war es notwendig, zwei Drähte im Abstand von einem halben Zentimeter um ein Gefäß zu schlingen, diese Drähte dann subcutan so nach aussen zu führen, dass zweimal täglich das Gefäß durch einen Stromstoss gereizt werden konnte. Wir verwendeten 0,8 mm starken Golddraht, der um die A.femoralis geschlungen wurde, dann subcutan bis zum Rücken des Kaninchens geführt wurde und dort in einer Plexiglasplatte endete, in der die Anschlussstecker befestigt werden konnten. Um dem Kaninchen volle Bewegungsfreiheit zu erhalten und um einen Zug durch die Drähte an der A.femoralis zu verhindern, legten wir den Draht auf dem Weg von der A.femoralis zum Rücken in Schlingen, die subcutan durch Positionsnähte leicht fixiert waren. Trotzdem war in den meisten Fällen die A.femoralis nach kurzer Zeit obliteriert. Durch die Be-

wegungen des Kaninchens war es zu einem Zug auf die Arterie gekommen, so dass das Gefäss zum Teil abriss oder durch die Spannung über die Golddrahtschlinge schon stenosiert und obliteriert wurde. Zur Isolierung des Golddrahtes zwischen Arterie und Rückenplatte verwendeten wir Gummischläuche, die bei fast allen Tieren zu Fremdkörperreaktionen führten. Diese beiden Umstände, zusammen mit einer sehr aufwendigen Operationstechnik, veranlassten uns, die Versuche etwas abzuändern.

Bei der schliesslich gewählten und für diese Arbeit verwendeten Versuchsanordnung setzten wir einen einmaligen Reiz, d.h. einen Stromstoss, der zu einer Läsion der Gefässinnenwand einschliesslich Endothel führte, und untersuchten die Gefässwand in verschiedenen zeitlichen Abständen.

Für den Stromstoss verwendeten wir einen Stromstossgenerator, bei dem die Spannung und die Zeitdauer variabel einzustellen war. Die positive und die negative Elektrode bestanden aus Kupferdraht. Die Enden wurden mit Sandpapier vorsichtig abgerundet, um eine mechanische Verletzung der Gefässwand zu vermeiden. Die beiden Elektroden wurden ohne Druck in einem Abstand von 5 mm auf die Gefässwand aufgesetzt. In mehreren Versuchen ermittelten wir die Spannung und die Zeit, die nötig waren, um eine Gefässwandläsion zu erzeugen. Bei einer Spannung von 170 V und einer Zeitdauer von 1 sec. entstand auf der Gefässausenwand (Aorta abdominalis oder A. carotis communis des Kaninchens) eine "Brandmarke" mit einem Durchmesser von 1 mm. Auf dem Endothel zeigte sich in diesem Bezirk eine Läsion, die einen Durchmesser von 0,6 mm hatte.

2. CATGUTFADENVERSUCHE

Für eine weitere Versuchsreihe gingen Anregungen von STAMPFL und KIEFHABER aus, die die Umwandlung eines experimentell erzeugten Abscheidungsthrombus an einem in das Lumen der Aorta abdominalis eingeführten Catgutfaden untersuchten. KIEFHABER und STAMPFL führten in die nicht

freipräparierte Aorta abdominalis eines Kaninchens einen Catgutfaden ein, der an einem Ende an der Gefässwand fixiert war, und dessen anderes Ende frei flottierte.

Davon abweichend wies unsere Versuchsanordnung folgende Merkmale auf:

1. Die Aorta abdominalis eines Kaninchens wurde vorsichtig stumpf unterhalb des Abgangs der A. renalis freipräpariert.
2. Der Catgutfaden wurde in Längsrichtung in die Aorta abdominalis eingestochen und nach 1 cm wieder herausgeführt (unter Verwendung einer feinen halbrunden atraumatischen Nadel) und über der Gefässwand geknotet.
3. Die Gefässentnahme erfolgte am narkotisierten Tier bei noch normaler Blutzirkulation.

3. LOKALE KÄLTEINWIRKUNG

Auf dem Boden der Erfahrung, dass nach Erfrierungen eine als Kälteangiitis bezeichnete Schädigung der arteriellen Gefässe in dem von der Kälte betroffenen Gebiet eintritt, die schliesslich auch zu Gefässlumenverengung führt, haben wir unsere dritte Versuchsreihe aufgebaut:

1. Es wurde die A. carotis communis eines Kaninchens sorgfältig freipräpariert.
2. Die lokale Kälteeinwirkung erfolgte durch Anlegen einer Kante eines Eiswürfels an das Gefäss für die Zeitdauer von 5 Minuten.
3. Die Gefässentnahme erfolgte am narkotisierten Tier bei noch normaler Blutzirkulation.

III. OPERATIVE TECHNIK

1. ALLGEMEINE ANGABEN

Verwendet wurden männliche Kaninchen mit einem Gewicht von etwa 3 kg. Die A. carotis communis und die Aorta abdominalis erwiesen sich für unsere Versuche besonders geeignet, weil sie verhältnismässig leicht zugänglich waren und einen relativ grossen Durchmesser hatten. Stromstossversuche führten wir vorwiegend an der A. carotis communis durch, Kälte- und Catgutversuche an der Aorta abdominalis. Die Operationen erfolgten unter sterilen Kautelen. Als Narkotikum verwendeten wir 20 %iges Urethan, 4 ml pro kg Körpergewicht. Wenn nötig, injizierten wir im Verlauf der Operationen 0,5 - 1,0 ml Urethan über einen Dauerkatheter, der in der Ohrvene lag, mehrmals nach. Prophylaktisch erhielt jedes Tier 3 Tage lang nach der Operation täglich 1/2 Ampulle Megacillin i.m.

2. SPEZIELLES OPERATIVES VORGEHEN

(Setzen der Gefässwandläsion)

Die narkotisierten Tiere wurden auf einem Kaninchenoperationstisch in Rückenlage aufgespannt und die mediale Halsregion und die Bauchregion zwischen Sternum und Symphyse rasiert, anschliessend wurde nach sorgfältiger Reinigung von Kaninchenhaaren mit gefärbter Merfentinktur desinfiziert.

Etwa 5 cm langer Medianschnitt am Hals, Abdecken mit Schlitztuch, Durchtrennen der Halsfaszie, Aufsuchen der A. carotis communis seitlich der Unterzungennuskulatur und Freipräparation des Gefässes unterhalb des Abganges der A. thyreoidea inferior in einer Länge von mindestens 2 cm. Wir verwendeten grösste Sorgfalt darauf, kein Gewebe zu zerren oder zu quetschen und jede kleinste Blutung zu vermeiden, um keine präparations-

bedingte mechanische Schädigung der Gefässe zu erzeugen. Setzen des Stromstosses von 170 V und 1 sec Einwirkungsdauer mit einem Stromstossgenerator. Verschluss der Wunde durch fortlaufende Fasziennaht und Naht von Subcutis und Cutis gemeinsam durch Catguteinzelnähte. Besprühen der Wunde mit Nobecutan.

Für die Kälteversuche wurde die A. carotis communis in gleicher Weise freipräpariert, dann vorsichtig unter dem Gefäss ein kleiner Mulltupfer durchgezogen. Die Kälteapplikation erfolgte durch Anlegen einer Kante eines Eiswürfels an das Gefäss für die Zeitdauer von 5 Minuten, unter Vermeidung jeglicher Kompression. Der Verschluss der Wunde erfolgte wie bei den Stromstossversuchen.

Die Tiere erholten sich von dem Eingriff sehr rasch. Begünstigend war, dass die Wunde am Hals dem Kaninchen sehr schlecht zugänglich war.

Bei der Präparation der Aorta abdominalis gingen wir folgendermassen vor: Medianer Hautschnitt vom unteren Sternalrand bis ca. 2 cm oberhalb der Symphyse. Durchtrennung von Faszie, Linea alba und Peritoneum, Herauswälzen des Darmes nach rechts und Einschlagen in feuchtwarme Tücher. Aufsuchen der Aorta abdominalis retroperitoneal. Hierbei war grösste Vorsicht geboten, weil die V. cava, die mit der Aorta abdominalis in einer gemeinsamen Bindegewebsscheide verläuft, leicht einreisst. Stumpfe Präparation eines etwa 3 cm langen Gefässabschnittes unterhalb des Abganges der A. renalis, Unterbindung der Lumbalgefässe in diesem Bereich.

Zum Einziehen des Catgutfadens (Stärke 00) verwendeten wir eine 2 cm lange, halbrunde atraumatische Nadel. Proximal und distal der Stichstellen klemmten wir die Aorta mit kleinen, gummigepufferten Klemmen ab. Über eine Strecke von 1 cm wurde dann der Catgutfaden in Längsrichtung zur Aorta in das Lumen eingezogen und die Fadenenden auf der Gefässaus senwand verknotet, um ein Herausgleiten aus dem Gefässlumen zu vermeiden. An der Anstichstelle kam es häufig zur Blutung. In diesem Fall liessen wir die Klemme kurze Zeit liegen, bis sich der Stichkanal wieder geschlossen hatte. Häufiges Tupfen auf der Gefässwand wurde vermieden.

Mit einer fortlaufenden Naht wurden dann Peritoneum, Muskulatur und Faszie geschlossen, anschliessend erfolgte die Hautnaht mit Einzelnähten; Besprühen mit Nobecutan.

Nach derartigen operativen Eingriffen war sorgfältige Pflege der Tiere notwendig. Sie erholten sich aber sehr schnell von diesen Operationen. Eine Gefahr war, dass die Kaninchen nach 3 bis 4 Tagen die Fäden an der Bauchwunde abkratzten oder abfrassen; wir verhinderten es meist erfolgreich durch nachträgliches Besprühen mit Nobecutan.

3. GEFÄSSENTNAHME FÜR DIE MIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNG

In verschiedenen zeitlichen Abständen nach Setzen der Gefässwandläsion wurden die arteriellen Gefässe entnommen und histologisch untersucht.

In Urethannarkose Präparation des gereizten Arterienabschnittes, - Anlegen einer Gefässligatur proximal des freipräparierten Gefässabschnittes - Punktion der Arterie proximal der Läsion und Durchspülen mit 3,8 %iger Natriumcitratlösung - Anlegen einer Doppelklemme mit einem Klemmenabstand von 1 cm (dadurch wird die ursprüngliche Länge des Arteriensegmentes erhalten) - Fixieren dieses Gefässabschnittes auf einer Korkplatte mit Igelstacheln und nochmaliges vorsichtiges Durchspülen des Gefässabschnittes mit physiologischer Kochsalzlösung, um alle nicht wandadhärenten Blutbestandteile zu beseitigen.

IV. HISTOLOGISCHE TECHNIK

Da die entnommenen Gefässabschnitte sehr klein waren, bedeutete die Befestigung auf Korkplatten eine grosse Erleichterung bei der weiteren Arbeit. Fixieren und Einbetten sei in einem kurzen Schema beschrieben:

1. Fixierung: 4 %iges Formalin für 12 Stunden
2. Wässern: Fliessendes Wasser für 1 Stunde
3. Entwässern: 70 %iger Alkohol für 5 Stunden (1 mal wechseln)
96 %iger Alkohol für 4 Stunden (1 mal wechseln)
100 %iger Alkohol für 2 Stunden (1 mal wechseln)
4. Einlegen in ein Intermedium:
Methylbenzoat für 1 1/2 Stunden (1 mal wechseln)
5. Entfernen der Korkplättchen
6. Einlegen in Paraplast für 5 Stunden (2 mal wechseln)
dieser Arbeitsgang wird im Wärmeofen bei 59°C vorgenommen.
7. Ausblocken in Ausgussrähmchen
8. Aufblocken auf Holzklötzchen.

Das Schneiden der Präparate in konventioneller Technik erfordert grosse Sorgfalt und Geduld. Schwierigkeiten beim Schneiden bereitete die verhältnismässig grosse Härte der Arterienwand im Verhältnis zum Paraplast. Zum Schneiden wurde ein Schlittenmikrotom verwendet. Die Schnittdicke lag bei 5 μ .

Die Auswahl der Färbungen erfolgte nach der Problemstellung dieser Arbeit, nämlich nach Auflagerungen auf der Gefässinnenfläche nach bestimmten lokalen Reizen zu suchen. Unser besonderes Interesse galt dem Endothel, den Thrombozyten und dem Fibrin.

Zur Färbung der Präparate wurden folgende Methoden verwendet:

A. LADEWIG-Färbung - eine spezielle Fibrinfärbung:

Färbeschema:

1. Kernfärbung: WEIGERTs Eisenhämatoxylin für 10 Minuten
2. Differenzieren in 1 %igem HCl - 70 %igem Alkohol für 1 Minute
3. Bläuen in Leitungswasser für 10 Minuten
4. Phosphorwolframsäure für 1 bis 3 Minuten
5. Kurzes Abspülen in Aqua dest.
6. Anilinblausäurefuchsin-Goldorange für 4 Minuten
7. Sehr kurzes Abspülen in Aqua dest.
8. Differenzieren in 96 %igem Alkohol
Kontrollblick, Erythrozyten sollen goldorange sein und nicht zu rot
9. Absoluter Alkohol
10. Xylol - sofort eindecken.

Diese Färbung ergab für unsere Versuche sehr gute histologische Bilder. Die Darstellung des Endothels, der Auflagerungen auf dem Endothel und die Veränderungen in der Gefässwand liessen sich sehr gut beurteilen.

B. GIEMSA-Färbung zur Beurteilung von Thrombozyten**Färbeschema:**

1. Entparafinierte Schnitte
2. Färbung mit Giemsalösung (1 Tropfen Giemsalösung auf 1 ml Aqua dest) für 15 Minuten
3. Entwässern des Schnittes - Xylol - Eindecken.

C. Zur Beobachtung des Gefässwandumbaus, insbesondere des Verhaltens der elastischen Fasern hat sich die Resorcin-Fuchsin-Färbung bewährt.**Färbeschema:**

1. Entparafinierte Schnitte aus 80 %igem Alkohol
2. Resorcin-Fuchsin nach WEIGERT bei 56°C für 15 bis 30 Minuten
3. Spülen mit Aqua dest.
4. Differenzieren mit 80 %igem Alkohol (notfalls mit HCl-Alkohol) bis keine Wolken mehr abgehen - Kontrollblick
5. Spülen mit Aqua dest.
6. Aufsteigende Alkoholreihe - Xylol - Eindecken.

V. ERGEBNISSE

A. STROMSTOSSVERSUCHE

Die Entnahme der Gefäße erfolgte bei den Stromstossversuchen in verschiedenen Zeitabständen. Eine Serie von Kurzzeitversuchen umfasst die Gefäßentnahme von sofort bis 2 Stunden nach Läsion der Arterienwand durch Stromstoss. In einer Langzeitserie untersuchten wir die Gefäße 3 Tage, 6 Tage, 20 Tage und 8 Wochen nach Reizung.

a. Makroskopische Befunde

Unter der positiven Elektrode entstand auf der Gefäßausenwand eine Brandmarke von 1 mm Durchmesser, die eine grauweiße Farbe zeigte. Die übrige Gefäßwand blieb dabei völlig unverändert.

Bei allen Kurzzeitversuchen war immer die Brandmarke deutlich zu erkennen, die übrige Arterienwand zeigte in Farbe und Umfang keine Veränderungen.

Dagegen war es bei der makroskopischen Untersuchung der Gefäße nach länger dauernden Versuchen meist nicht möglich, die Brandmarke an der Aussenwand des Gefäßes zu erkennen. Es waren auch nie stärkere Verwachsungen aufgetreten. Gefäßumfang und Farbe unterschieden sich auch bei den Langzeitversuchen nicht von unbehandelten Gefäßen.

b. Mikroskopische Befunde

1. Vorgang der Reizung

Unter der positiven Elektrode ist die Gefäßwand von aussen nach innen verletzt worden. - In Vorversuchen haben wir empirisch die Spannung

und die Zeit festgelegt, die nötig waren, um eine Schädigung der Gefässwand von der Adventitia bis zur Intima hin zu bewirken.

2. Auflagerungen auf der Gefässinnenwand im verletzten Bereich

Sofort nach der Applikation des Stromstosses finden sich Thrombozytenablagerungen auf dem verletzten Endothel. Diese Thrombozytenaggregate ordnen sich netzartig oder haufenförmig locker auf dem Endothel an, dazwischen finden sich homogene blaugraue (Färbung LADEWIG) Bezirke, die unserer Auffassung nach Plasma entsprechen. Zu Beginn der Läsion bilden die Thrombozytenaggregate keinen einheitlichen Film auf dem Endothel. Sie nehmen wie Brückenpfeiler über einem Fluss Verbindung mit der Gefässinnenwand auf. Zwischen den "Brückenpfeilern" finden sich häufig homogene, fächerartig ausstrahlende Massen von leuchtend roter Farbe (LADEWIG Färbung). Diese homogenen Massen können unserer Auffassung nach nur metachromatisch umgewandeltes Plasma sein. Fibrin zeigt bei dieser Färbung blassrote Farbe, bei der relativ niedrigen Vergrößerung (1 : 1000) kann allerdings das Vorhandensein von Fibrin nicht vollkommen ausgeschlossen werden.

Das erste Auftreten von Fibrin ist nach 10 Minuten festzustellen. Zwischen den Thrombozytenaggregaten, im Abscheidungsthrombus, findet man winzig kleine, blassrote Pünktchen, die Fibrin entsprechen. 2 Stunden später ist dieses Fibrin zwischen den Thrombozytenaggregaten schon deutlicher zu sehen. An mehreren Stellen des Abscheidungsthrombus finden sich sehr kleine und auch schon grössere Fibrinpünktchen. Fadenartige Fibrinstrukturen sind noch nicht vorhanden. Auf der verletzten Gefässinnenwand kann Fibrin aus oben beschriebenen Gründen nicht nachgewiesen werden.

3. Veränderungen der Intima

Nach Reizung durch Stromstoss zeigen sich an der Intima folgende Veränderungen: Das Endothel ist in seiner Struktur nicht mehr zu erkennen, Endothelzellkerne sind nicht nachweisbar, auch das subendotheliale Bin-

degewebe (in der Kaninchenarterie extrem dünn ausgebildet) ist als einzelne Schicht nicht mehr zu erkennen. Lediglich die *Elastica Interna* läuft als gut sichtbares Band durch den verletzten Bereich. Häufig zeigt sie jedoch kleine, unscharf begrenzte Unterbrechungen. Der gesamte verletzte Intimabereich zeigt in der LADEWIG-Färbung bei einer Vergrößerung 1 : 1000 verschieden tiefrote, wolkenartige Färbungen ohne Strukturierung, ein eindeutiger Nachweis von Fibrin ist jedoch bei dieser Vergrößerung nicht möglich.

Diese Veränderungen sind einheitlich bei allen Kurzzeitversuchen zu beobachten.

Die Restitution der Gefässwand beginnt sehr schnell. Bereits am 3. Tag ist am Rand des Endotheldefektes eine Neuendothelialisierung zu sehen. Am 6. Tag hat das neugebildete Endothel die Läsion vollständig überzogen. Es sind nur noch wenige Veränderungen vorhanden, die auf einen ehemaligen Gewebedefekt hinweisen: Die Endothelzellschicht ist regelmässig gebaut, aber die Zellen erscheinen volumenmässig grösser, das subendotheliale Bindegewebe ist vermehrt. Wir konnten aber zu dieser Zeit Bestandteile des Abscheidungsthrombus (Fibrin, Erythrozyten) lichtmikroskopisch nicht mehr nachweisen. Die *Elastica interna* ist gedoppelt und weist häufig Lücken auf. Die natürliche Wellenbildung der gesamten Intima ist flacher und breiter geworden.

4. Veränderungen der Media und Adventitia

Bei allen Kurzzeitversuchen sind folgende Veränderungen zu sehen: Im Gebiet der Adventitia zeigt sich vollständige Nekrose, die Media ist auf die Hälfte ihres Umfanges "zusammengeschmolzen" und halbmondförmig nach aussen gebogen. Dabei ist der geschlängelte Verlauf der elastischen Fasern verloren gegangen. Sie liegen parallel nebeneinander, ihr Abstand zueinander ist etwa halb so gross, wie im unveränderten Gewebe. Vereinzelt sind Muskelzellen zu erkennen, sie sind aber verwaschen und unscharf, Kernstrukturen fehlen.

Nach 3 Tagen zeigt sich die Media und Adventitia noch unverändert, während am 6. Tag bereits die Restitution der normalen Wandstrukturen

der Adventitia einsetzt. Es sind keine nekrotischen Zellmassen mehr zu erkennen, allerdings finden wir auch noch keine einsprossenden Kapillaren und Fibrozyten. Die Media erscheint nach wie vor auf die Hälfte ihres Umfanges geschrumpft, in ihren äusseren Bezirken zeigt sie noch ausgeprägte Nekrose mit unscharf begrenzten Zellkernen und verwaschenen Zellstrukturen.

Innerhalb von 3 Wochen haben sich Adventitia und Media umgebildet. In beiden Wandabschnitten sieht man vermehrte Einlagerung von kollagenem Bindegewebe und Verlust von elastischen Fasern. Dabei hat die Media einen etwas geringeren Durchmesser gegenüber einer unveränderten Media, während der Durchmesser der Adventitia etwas zugenommen hat. Dieses Zustandsbild von Adventitia und Media bleibt auch nach 8 Wochen verhältnismässig unverändert. Vermehrte Einlagerung von kollagenem Bindegewebe unter Abnahme von elastischen Fasern ist das vorherrschende Bild. Eine allgemeine Wandverdickung ist fast immer zu sehen, wobei die Wandstärke der Media abgenommen hat. Die Textur der elastischen Fasern ist feiner und unregelmässiger als in unveränderten Wandbezirken. Am Übergang von der Reizstelle zu normalen Wandbezirken findet sich eine Verdickung der elastischen Fasern.

Nach 8 Wochen erkennt man die Läsion nur noch an der subendothelialen Bindegewebsvermehrung, der Verschmälerung der Media und der Dickenzunahme der Adventitia.

B. CATGUTFADENMODELL

Die Entnahme der Gefässe erfolgte in verschiedenen Zeitabständen nach der Operation. Es wurde die Bildung und Umwandlung des Thrombus sofort, 2 Stunden, 3 Tage, 6 Tage, 3 Wochen, 8 Wochen und 12 Wochen später verfolgt.

a. Makroskopische Befunde

Im allgemeinen ist die Aorta bei der Gefässentnahme mit dem umliegenden Gewebe, besonders der V.cava, verwachsen. Das ist verständlich, wenn man bedenkt, dass es beim Einziehen des Catgutfadens in die Aorta immer zu kleinen Blutungen an der Ein- und Ausstichstelle kommt. Deshalb wird auf ein Aufschneiden der Aorta und makroskopische Untersuchung des Thrombus verzichtet, um das Thrombusmaterial nicht zu schädigen. Bei Versuchen, die länger als 2 Monate liefen, wurde die Aorta aufgeschnitten, weil zu erwarten war, dass der Thrombus organisiert und eine glatte Gefässinnenfläche vorhanden ist. - Nach 2 Monaten fanden wir eine glatte, mattglänzende Oberfläche der Gefässinnenwand mit Verdickung der Gefässwand an der Stelle, an der der Catgutfaden eingezogen ist. Die Verknüpfungsstellen des Catgutfadens auf der Adventitia sind nicht mehr zu erkennen.

b. Mikroskopische Befunde

1. Bildung eines Abscheidungsthrombus

An dem Catgutfaden, der in Strömungsrichtung des Blutes in die Aorta eingezogen ist, kleben sofort einige Thrombozytenaggregate. Der Übergang vom Catgutfaden zum Endothel ist mit Thrombozytenhaufen gefüllt. In diesem frühen Stadium finden sich zwischen den Thrombozytenaggregaten nur wenige Erythrozyten und noch keine Leukozyten, das Endothel unter dem Catgutfaden ist nur undeutlich zu erkennen. Besonders die Endothelzellkerne sind verschwommen gezeichnet. Nach zwei Stunden hat der Abscheidungsthrombus den Catgutfaden dicht umschlossen, zwischen den Thrombozytenaggregaten liegen jetzt auch Leukozyten und zahlreiche Erythrozyten locker eingestreut. Ausserdem sind jetzt kurze Fibrinfäden zwischen den Thrombozytenaggregaten nachweisbar, die an wenigen Stellen beiderseits des Catgutfadens Kontakt mit dem Endothel aufgenommen haben.

2. Veränderungen des Endothels durch den Abscheidungsthrombus

Wie bereits oben beschrieben, zeigt das Endothel dort, wo der Catgutfaden aufliegt, sofort nach Versuchsende Veränderungen. Die pyknotischen Endothelzellkerne sind unter dem Catgutfaden nur schwer zu erkennen. Dieser Zustand ist zwei Stunden später noch unverändert. Am dritten Tag ist das Endothel an dieser Stelle nicht mehr zu finden; es sind auch subendotheliales Bindegewebe und *Elastica interna* nicht mehr nachweisbar. Der Catgutfaden liegt direkt der Media auf, die in diesem Bereich etwas geschrumpft ist und deren elastische Fasern nicht mehr wellenförmig, sondern gerade verlaufen. In diesem Stadium sind die ersten Organisationszeichen zu sehen. Am Übergang von Media zur *Elastica interna* im unversehrten Gefäßbezirk beginnen Fibroblasten in den Thrombus einzuspriessen. Vom unversehrten Endothel aus sind erste Zeichen eines Endothelwachstums auf den Thrombus zu sehen.

3. Umwandlung des Thrombus

Nach sechs Tagen ist die Neuendothelialisierung weiter fortgeschritten, es ist etwa ein Drittel der Thrombusoberfläche mit neuem Endothel überzogen. Dichte Fibroblastensprossungen zu beiden Seiten des Thrombus wachsen kontinuierlich auf den Catgutfaden zu. Bis zu diesem Zeitraum ist die Media fast vollkommen geschwunden, der Catgutfaden liegt, umschlossen von teilweise organisiertem Thrombusmaterial auf der Adventitia. Innerhalb von drei Wochen ist die Organisation des Thrombus abgeschlossen. Die Bindegewebswucherungen zusammen mit dem noch vorhandenen Catgutfaden haben das Gefäßlumen um ein Viertel des Durchmessers eingeengt. Ein gleichmässig aufgebautes, einschichtiges Endothel überzieht den mondsichelförmig umgewandelten Thrombus. Die Bildung von elastischen Fasern hat begonnen und die äusseren zwei Drittel des umgewandelten Thrombus durchsetzt. Nach acht und nach zwölf Wochen hat sich an dem Thrombus nur noch wenig verändert. Die Organisation ist abgeschlossen, der Catgutfaden resorbiert. Gleichmässig durchziehen feine elastische Fasern das neugebildete Gebiet. Ein Befund allerdings, der in früheren

Stadium lichtmikroskopisch nicht klar zu sehen ist, tritt deutlich hervor: Am Übergang vom ortsständigen Gewebe (Reste der Media) zum Thrombus ist jetzt deutlich eine Fibrinschicht zu sehen. Weitere Fibrinfasern finden sich im organisierten Thrombus.

Bei zwei Versuchen dieser Serie wurde anstatt eines Catgutfadens ein Seidenfaden verwendet, ausserdem wurde der Faden quer zur Strömungsrichtung eingezogen. Diese Versuche unterscheiden sich im Prinzip nicht von den anderen Versuchen. Allerdings scheint der quer zur Strömungsrichtung eingezogene Faden ein grösseres Strombahnhindernis darzustellen, denn der umgewandelte Thrombus ragt deutlich in das Gefässlumen hinein. Der Kustseidenfaden wird nicht resorbiert.

C. KÄLTEVERSUCH

a. Makroskopische Befunde

Durchschnittlich dreissig Sekunden nach Berühren mit der Kante eines Eiswürfels blasst die Aorta abdominalis deutlich ab. Nach fünf Minuten ist die Aorta abdominalis stark ischämisch. Die Ischämie breitet sich nach beiden Richtungen der Gefässwand aus; etwa auf eine Gesamtlänge von einem cm. Eine Änderung im Gefässdurchmesser, insbesondere eine Kontraktion ist nicht sicher zu beobachten. Im Verlauf der nächsten fünf bis zehn Minuten tritt eine reaktive Hyperämie ein, die etwa eine Stunde anhält.

Bei der Gefässentnahme sofort nach Versuchsende fanden wir dementsprechend einen stark ischämischen Gefässabschnitt, bei der Entnahme zehn Minuten später war der Gefässabschnitt hyperämisch. Gefässentnahmen zu späteren Zeitpunkten (einen Tag, drei Tage später) zeigten makroskopisch keinen auffälligen Befund.

b. Mikroskopische Befunde

Es zeigt sich bei dieser Art der lokalen Reizung keine schwere Schädigung der Wandschichten der Arterie. Auffällige Befunde zeigen das Endothel, der subendotheliale Bereich und die *Elastica interna*.

1. Auflagerungen auf dem Endothel

In der von Kälte geschädigten Zone finden wir sofort nach Versuchsende keine Auflagerungen von Thrombozyten und Fibrin auf dem Endothel. Die Endothelzellkerne haben jedoch ihre Form verändert. Sie sind rundoval, während sie normalerweise längs-oval sind. Unter diesem Endothel stellt sich eine Bindegewebsschicht dar, die ebenso breit ist, wie die Endothelschicht selbst.

Zehn Minuten später ist dieser Befund unverändert. Es finden sich Auflagerungen auf dem Endothel, die zunächst nicht zu identifizieren sind. Es handelt sich hierbei um feine Faserstrukturen, die sich nicht deutlich anfärben und die gerade noch lichtmikroskopisch zu erkennen sind.

2. Formveränderung des Endothels

Die histologischen Befunde einen Tag nach der lokalen Kälteeinwirkung sind bei den verschiedenen Versuchen sehr unterschiedlich. Einmal ist eine Verdickung des subendothelialen Bindegewebes zu sehen und die Endothelzellkerne sind teilweise in das Gefäßlumen vorgeschoben. Ein anderer Versuch zeigt keine Veränderung in der Form der Endothelzellkerne, dafür aber Auflagerungen von Erythrozyten und netzförmig angeordneten Thrombozytenaggregaten. Bei einem dritten Versuch schliesslich finden sich ebenfalls keine auffälligen Befunde der Gefässwand selbst, jedoch vereinzelt Thrombozytenaggregate auf dem Endothel. Drei Tage nach lokaler Kälteeinwirkung sind keine Auflagerungen auf der Gefässinnenwand nachzuweisen. Die Endothelzellen liegen nicht flach der Gefässwand auf, sie strecken sich lu-

menwärts. Die *Elastica interna* ist gespalten. Zwischen ihren beiden Anteilen liegt eine breite Bindegewebsschicht, in der einige Vakuolen zu finden sind. Auch die *Media* weist in ihrem inneren Drittel Vakuolen auf.

VI. DISKUSSION

Der von LOBSTEIN im Jahre 1833 geprägte Terminus Arteriosklerose ist eine Sammelbezeichnung für alle zur Verhärtung, Verdickung und Leistungsminderung führenden Veränderungen der Gefässwand. ROKITANSKI führte schon vor mehr als 100 Jahren diesen Gefässprozess auf thrombotische Ablagerungen an der Gefässwand zurück. Hundert Jahre später wurde diese Theorie erneut von DUGUID aufgegriffen, der insbesondere in Fibrinablagerungen auf der Gefässintima einen ursächlichen Faktor auf die Entstehung der Arteriosklerose vermutete. Ähnliche Vorstellungen wurden in den letzten Jahren von HAUST und Mitarbeitern entwickelt. Sie untersuchten im Jahre 1959 an 158 Sektionsfällen die Aorta, Aa.renalis, A.mesenterica und Aa.subclaviae. Plaques, die makroskopisch weisslich-opak oder mattglänzend aussahen, erwiesen sich histologisch als umgebautes Thrombusmaterial. Hierbei zeigte der noch nicht organisierte Anteil die Beschaffenheit des sogenannten Fibrinoid (stark eosinophil, homogen, lichtbrechend). Plaques mit Perlmutterglanz bestanden fast ausschliesslich aus jungem Bindegewebe, das reichlich saure Mucopolysaccharide enthielt und auch Residuen von organisierten Thromben erkennen liess. Damit wurde die alte Annahme ROKITANSKIs neu belebt und den Ansichten englischer Pathologen beige pflichtet, dass die Parietalthrombose bei der Arteriosklerose eine sehr grosse Rolle spielt.

Diese Arbeit von HAUST und Mitarbeitern war der Ausgangspunkt für zahlreiche und intensive Untersuchungen in den letzten 15 Jahren. So hat namentlich LEVENE atheromatöse Plaques mit dem Elektronenmikroskop untersucht. Dabei fand er, dass Strukturen, die im Lichtmikroskop als kollagenes Bindegewebe imponierten, im Elektronenmikroskop charakteristische Eigenschaften von Fibrin zeigten und unterstützte damit die Hypothese, dass atheromatöse Plaques aus Ablagerungen auf der Gefässinnenwand entstehen können.

Der Zusammenhang zwischen Verletzung der Gefässwand und anschliessender Auflagerung von Bestandteilen des strömenden Blutes auf der verletzten Gefässintima hat zu einer Reihe von experimentellen Untersuchungen ge-

führt. Dabei wurde die Gefäßwandläsion auf verschiedene Art und Weise durchgeführt. BAUMGARTNER gelang es, durch gezielte Überdehnung eines Gefäßabschnittes mittels eines Ballonkatheters partielle Abscheidungsthromben verschiedener Grösse zu erzeugen. Dagegen gelang es ASHFORD und Mitarbeitern, Gefäßwandläsionen durch Kratzen oder Einklemmen des Gefäßes hervorzurufen. Es war nur dann die Bildung eines Abscheidungsthrombus nachzuweisen, wenn die endotheliale Barriere unterbrochen war und das darunter liegende Bindegewebe offen dalag. Die rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen von FROST zeigten darüber hinaus ein Haften der Thrombozyten auf dem Endothel, ohne dass die endotheliale Barriere unterbrochen war.

Einen völlig anderen Weg gingen FRIEDMAN und Mitarbeiter: Kleine Stücke einer Drahtlegierung (98 % Magnesium, 2 % Aluminium) wurden durch Eintauchen in 0,5 %ige Zinklösung 15 - 25 Minuten vorbehandelt. Pflanzte man nun die so vorbehandelten Drähte in die Aorta oder V. cava inf. des Kaninchens oder der Ratte ein, dann lösen sie sich durch lokale Elektrolyse auf. Im Bereich der lokalen Elektrolyse bildet sich ein relativ gleichförmiger weisser Thrombus, der von fibroplastischem Gewebe überwachsen wird. Die Autoren vermuten, dass diese Umwandlung des Thrombus zu dem gleichen Ergebnis führt, wie es die perlmuttglänzenden Plaques in der menschlichen Aorta darstellen. Um diese Annahme zu bekräftigen, führten sie weitere Versuche durch mit im Prinzip derselben Versuchsanordnung, jedoch zusätzlicher Fütterung des Kaninchens mit Cholesterin. Hierbei zeigte sich ganz besonders eine Ähnlichkeit der erzeugten Plaques (fibröses, zellarmes Gewebe mit Fetteinlagerungen) mit den atheromatösen Plaques beim Menschen.

Wichtige theoretische Grundlagen, die, wie schon oben erwähnt, auch Anregung für unsere eigenen Arbeiten gaben, wurden von SAWYER und Mitarbeitern geschaffen. Ausgehend von der Problematik des Gefässersatzes beschäftigten sie sich erstmals mit dem elektrischen Potential der normalen Gefäßwand. Sie fanden, dass die Gefässinnenwand normalerweise negativ geladen ist und eine Umkehr des Potentials eine Thrombose auslöst. Dies wurde durch weitere Versuche bestätigt und zwar implantierten sie zwei Elektroden in die Gefässinnenwand und setzten sie unter Gleichstrom; da-

bei entstand an der positiven Elektrode ein Abscheidungsthrombus. Wenn man davon ausgeht, dass der Abscheidungsthrombus einen möglichen Weg zur Arteriosklerose darstellt, dann scheint das Modell von SAWYER zur Untersuchung dieses Vorgangs besonders geeignet.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen liefern weitere Argumente für die Abscheidungstheorie zur Pathogenese der Arteriosklerose.

Zusammengefasst beobachteten wir:

1. Das Anhaften von Thrombozytenaggregaten an der verletzten Gefässwand.
2. Die Bildung eines Abscheidungsthrombus im Laufe der folgenden Minuten.
3. Das Auftreten von Fibrinfäden zwischen den Thrombozytenaggregaten etwa 20 - 30 Minuten nach Verletzung der Gefässwand.
4. Die Umbildung und Organisation des Abscheidungsthrombus im Laufe der folgenden Tage und Wochen.

Auf Grund des begrenzten Auflösungsvermögens des Lichtmikroskops war es uns möglich Thrombozytenaggregate, jedoch nicht einzelne Thrombozyten zu erkennen. Deshalb arbeiteten FROST et al. parallel dazu mit dem Raster-Elektronenmikroskop (Stereoscan). Mit diesem Gerät können Oberflächen in Vergrößerungsbereichen von 20 : 1 bis 20 000 : 1 und höher erfasst werden. Die hohe Schärfentiefe vermittelt dabei ein plastisches Bild. Ein weiterer Vorteil dieses Gerätes ist, dass zur Aufnahme der Präparate ein Objektträger von 125 mm² zur Verfügung steht im Gegensatz zu 7 mm² des Objektträgernetzes des konventionellen Elektronenmikroskops. Auf diese Weise lässt sich mit dem Raster-Elektronenmikroskop ein Gefässabschnitt von 1 cm Länge und 1 cm Breite in wenigen Stunden nach Auflagerungen bis zu einer Grössenordnung von weit unter 1 μ absuchen, während mit dem konventionellen Elektronenmikroskop dazu tausende von Schnitten nötig wären.

Mit beiden Untersuchungsmethoden konnte bei unseren ersten zwei Versuchsreihen nachgewiesen werden, dass es an der Stelle der Läsion zu Ablagerungen kommt, die in erster Linie aus Thrombozyten bestehen, in deren Bereich man sehr bald auch Fibrin erkennt und sich schliesslich Erythrozyten hinzugesellen. Je nach dem Schweregrad der Läsion kann es in kur-

zer Zeit zur Neuendothelialisierung oder zur Ausweitung des Thrombus kommen, der dann zwar auch in wenigen Tagen von einem neuen Endothel überzogen werden kann, jedoch zu einer mehr oder weniger starken Wandverdickung und damit Lumeneinengung führt.

Im Gegensatz zu den lichtmikroskopischen Untersuchungen konnte das Auftreten der Thrombozyten und des Fibrins im raster-elektronenmikroskopischen Bild wesentlich früher und auch exakter bestimmt werden. Ebenso waren Gestaltsänderungen der Endothelzellkerne durch die Läsion und das Verhalten der Thrombozyten nach dem Anhaften im verletzten Bereich genauer zu erkennen.

In einer weiteren Versuchsreihe sollten schliesslich durch lokale Kälteeinwirkung Gefässwandveränderungen und möglicherweise auch Auflagerungen von Bestandteilen des Blutes auf der Intima hervorgerufen werden. Untersuchungen von kältegeschädigten Gefässen wurden von THORBAN, MOSER und SIEGMUND durchgeführt. Sie glaubten allerdings, dass das Bild der Endangiitis obliterans primär durch eine Schädigung des Nervenapparates der Gefässe zustande kommt.

Unsere Ergebnisse dieser Versuchsreihe waren bei lichtmikroskopischer Untersuchung uneinheitlich. In einem Fall der Fälle konnten vereinzelte Thrombozytenaggrégate auf der Gefässintima beobachtet werden, in einem anderen Teil der Fälle konnten im Gegensatz zu den Befunden von FROST im Raster-Elektronenmikroskop keinerlei Abweichungen von der Norm festgestellt werden. Abgesehen von dem nicht ausreichenden Leistungsvermögen des Lichtmikroskopes dürfte aber auch hier das Ausmass der Veränderung an und auf der Gefässinnenfläche von dem Schweregrad der Kälteschädigung abhängen.

In raster-elektronenmikroskopischen Untersuchungen waren bei dieser Versuchsreihe, wie oben erwähnt, Befunde zu erheben, die lichtmikroskopisch nicht nachweisbar waren. Es fanden sich eine Stunde nach Beginn der Kälteeinwirkung auf das Gefäss Adhaesionen von Thrombozyten und Fibriniederschläge. Die Endothelzellen waren zum Teil aus dem Verband gelöst und sprangen kugelförmig in das Gefässlumen vor.

Hinweise aus der Literatur sprachen dafür, dass der wandständige Abscheidungsthrombus ein möglicher Weg zur Gefässwandumbildung im Sinne einer Arteriosklerose darstellt. Es schien uns Wert, diesen Ergebnissen im Tierexperiment nachzugehen. Dabei bot sich einmal im Vergleich zu Voruntersuchungen anderer Autoren das Lichtmikroskop als Untersuchungsinstrument an. Verlockend war es aber auch, vergleichend das neuartige Raster-Elektronenmikroskop hierbei einzusetzen, das sowohl zur Darstellung von Übersichtsaufnahmen im lichtmikroskopischen Bereich als auch zu Vergrößerungen im elektronenmikroskopischen Bereich geeignet ist. Die hier vorliegende Arbeit gibt die dabei gewonnenen lichtmikroskopischen Befunde und Erkenntnisse wieder. Diese erhärten die Annahme, dass Endothelläsionen und Abscheidungen von Elementen des Blutes in der Pathogenese der Arteriosklerose eine primäre Rolle spielen. Der Vergleich mit den raster-elektronenmikroskopischen Befunden von FROST macht aber auch klar, weshalb der sogenannten Abscheidungstheorie für die Entstehung der Arteriosklerose bisher so wenig Beachtung geschenkt wurde und sie so wenig Anhänger gefunden hat. Der Vergleich des hier gemeinsam gewonnenen Untersuchungsmaterials für das Lichtmikroskop und für das Raster-Elektronenmikroskop weist die Überlegenheit des Raster-Elektronenmikroskops, speziell bei dieser Fragestellung aus, wenn man davon ausgeht, dass kleinste Auflagerungen auf der Gefässinnenfläche von der Grösse eines Thrombozyten bedeutsam sein können. Hierfür sprechen die Befunde von FROST, die er auch unter Bedingungen, wie sie die sogenannten Risikofaktoren darstellen, auf arteriellen Gefässinnenflächen des Versuchstieres gefunden hat. Die hierbei erhobenen Befunde stellen eine weitere Stütze für die Annahme dar, dass dem inkorporierten Abscheidungsthrombus, entstanden auf dem Boden einer Endothelläsion, möglicherweise aber auch unter bestimmten Einwirkungen auf den Thrombozyten selbst, eine primäre Bedeutung in der Pathogenese der Arteriosklerose zukommt.

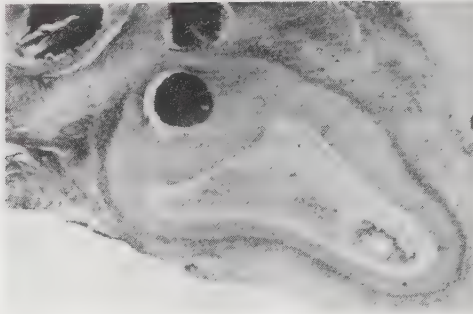
VII. ZUSAMMENFASSUNG

In Anlehnung an die Untersuchungen zahlreicher Autoren wurde versucht, Beiträge zur Pathogenese der Arteriosklerose zu erbringen. Dabei wurde davon ausgegangen, dass die Endothelschädigung und die Abscheidungstrombose in der Pathogenese der Arteriosklerose eine primäre Rolle spielen kann. Es wurden Gefäßwandläsionen beim Kaninchen sowohl durch Einbringung eines Catgutfadens in die Aorta abdominalis, als auch durch thermische Schädigung der A. carotis com. mit Hilfe von Stromstößen und lokaler Kältereizeinwirkung der A. carotis com. erzeugt.

Nach Einbringen eines Catgutfadens in das Gefäßlumen, wie auch durch Schädigung der Gefäßwand durch Stromstoss, konnte die Bildung und weitere Umwandlung eines Abscheidungstrombus verfolgt werden. Als wesentliches Ergebnis stellte sich dabei eine primäre Auflagerung von Thrombozyten an der Gefäßintima dar, der Fibrinbildung und ein obturierender Gerinnungstrombus folgen kann. Endothelialisierung leitet dann den sklerotischen Umbau der Gefäßwand ein.

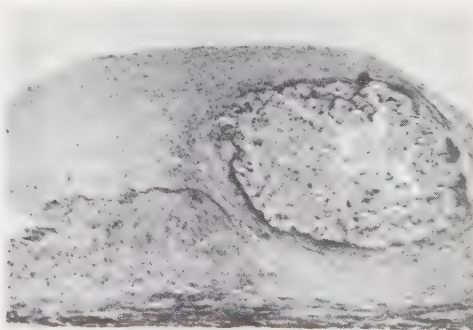
Die Arbeit wurde in lichtmikroskopischer Technik durchgeführt, wobei Grenzen der Beurteilung von Thrombozyten- und Fibrinauflagerungen durch das geringe Auflösungsvermögen gesetzt waren. Diese Ergebnisse wurden deshalb vergleichend zu rasterelektronenmikroskopischen Befunden diskutiert.

VIII. ABBILDUNGEN



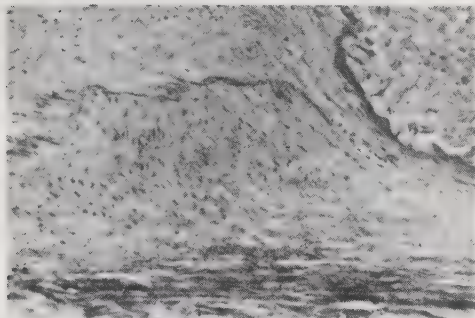
Aorta abdominalis, Catgutfadenversuch, Gefässentnahme 3 Wochen nach Einziehen des Catgutfadens, organisierter Abscheidungsthrombus über dem Catgutfaden, Einengung des Lumens um ein Viertel, Schwund der Media auf ein Drittel des Ausgangsdurchmessers.

(Ladewig-Färbung)

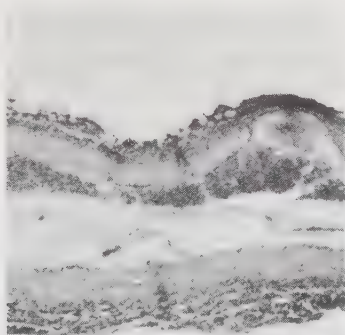


Aorta abdominalis, Kunstseidenfadenversuch, Gefässentnahme 3 Monate nach Einziehen des Fadens, organisierter Abscheidungsthrombus über dem Faden, fast völliger Schwund der Media unter dem Faden, deutlicher Nachweis von Fibrin zwischen Muskularis und Media, in verschiedenen Schichten des organisierten Thrombus.

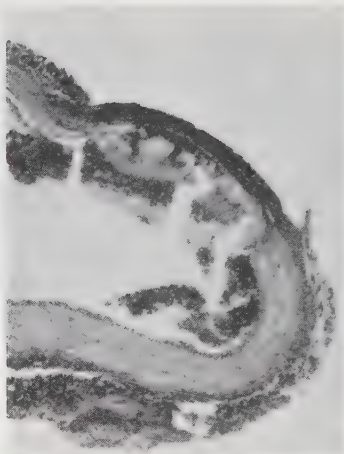
(Ladewig-Färbung)



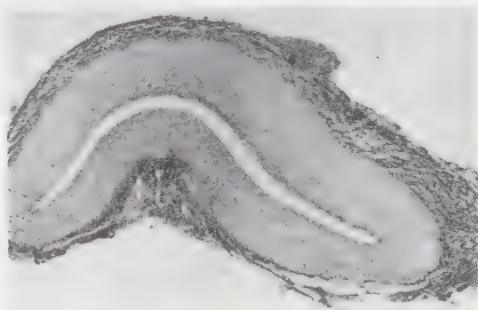
Ausschnitt aus der vorigen Abbildung unter besonderer Berücksichtigung der Darstellung des Fibrins.
(Ladewig-Färbung)



A. carotis, Stromstossversuch, Gefässentnahme 3 Minuten nach Einsetzen des Stromstosses, Schädigung des gereizten Gefässwandbereiches von der Adventitia bis zur Intima, Auflagerungen von Thrombozytenaggregaten und metachromatisch umgewandeltem Plasma auf der geschädigten Intima, Bildung eines Abscheidungsthrombus.
(Ladewig-Färbung)



A. carotis, Stromstossversuch, Gefässentnahme 10 Minuten nach Setzen des Stromstosses, jetzt reichliche Anlagerung von Thrombozytenaggregaten, dazwischen Einlagerung von Erythrozyten und Leukozyten.
(Ladewig-Färbung)



A. carotis, Kälteversuch, Gefässentnahme 3 Tage nach Kältereiz, geringe Wandverdickung im gereizten Gefäßabschnitt, der subendotheliale Raum wesentlich verbreitert, das Endothel ist unverletzt, geringe Auflagerungen von Thrombozyten.
(Ladewig-Färbung)

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

- ASHFORD, Th.p. and FREIMANN, D.G.:
The role of the endothelium in the initial phases of
thrombosis.
Amer.J.Path.50, 257-273, 1967
- ASCHOFF, L.: Über Arteriosklerose.
Verh.Dt.Gs.Inn.Med.51, 28, 1939
- BAUMGARTNER, H.-J.:
Eine neue Methode zur Erzeugung von Thromben durch
gezielte Überdehnung der Gefäßwand.
Inaug.Diss.1964, Basel
- BAUMGARTNER, H.-J., STUDER, A., REBER, R.:
Über Methoden zur Erzeugung experimenteller Thrombo-
sen am Kaninchenohr und die Bedeutung von 5-Hydroxy-
trytamin bei deren Entstehung.
Thromb.Diathes.haemorrh.584, 1963
- BORN, G.V.R., PHILIP, R.B.:
Effect of anaesthetics on the duration of embolisation of
platelet thrombi formed in injured blood vessels.
Brit.J.exp.Path.46, 569, 1965
- BREDDIN, K. und BAUKE, I.:
Thrombozytenagglutination und Gefäßkrankheiten.
Blut XI, 144-146, 1965
- CHAU, K.E.: Experimental Production of Acute Arterial Thrombosis
in the Carotid Artery of the Rat.
Thromb.Diathes.haemorrh.XVIII, 565, 1967

- COTRAN, R.S.: The delayed and prolonged vascular leakage in inflammation.
Amer.J.Path.46, 589-620, 1965
- CLARK, E., GRAEF, I., CHASIS, H.:
Thrombosis of the aorta and coronary arteries with special reference to "fibrinoid" lesions.
Arch.Path.22, 183, 1936
- CRAWFORD, T. and LEVENE, C.J.:
The incorporation of Fibrin in the aortic intima.
J.of Path.Bact.64, 523, 1952
- DETZER, S., STAMPFL, B. und WETZSTEIN, R.:
Gestaltwandel der Thrombozyten im experimentellen Thrombus.
Verh.anat.Ges.Jena 60, 221, 1965
- DOERR, W.:
Perfusionstheorie der Arteriosklerose.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963
- DUGUID, J.B.: Pathogenesis of atherosclerosis.
Lancet II, 925, 1949
- DUGUID, J.B.: Thrombosis as a Factor in the Pathogenesis of aortic Atherosclerosis.
J.of Path.and Bact., Vol.LX, No.1, 1948
- EBERT, J.C. und SCHIMMELBUSCH, C.:
Die Entstehung von Thromben nach Circulationsbeobachtungen beim Säugetier. - Experimentelle Untersuchungen über Thrombose.
Arch.für path.Anat.u.Phys., 1886

FRENCH, J.E., McFARLANE, R.G., SAUNDERS, A.G.:

The structure of haemostatic plugs and experimental thrombi in small arteries.

Brit.J.exp.Path.45, 2167, 1964

FRIEDMAN, J. and BYRESS, S.V.:

Induration of Thrombi upon preexisting Arterial Plaques.

Amer.J.of Path.46, 567, 1965

FRIEDMAN, J., MEYER, SANDFORD, O., PEARL, F.:

Experimental production of intra-arterial and intra-venous thrombi in the rabbit and rat.

Amer.J.Physiol.199, 770-774, 1960

FRIEDMAN, M. and BYRESS, S.O.:

Experimental Thrombo-Arteriosclerosis.

J.of Clin.Invest.40, 1139, 1961

FROST, H. und HESS, H.:

Untersuchungen zur Pathogenese der arteriellen Verschlusskrankheiten. I. Eine neue Methode zum Studium früher Veränderungen auf der Gefäßwand.

Klin.Wschr.46, 1099-1104, 1968

FROST, H. und HESS, H.:

Untersuchungen zur Pathogenese der arteriellen Verschlusskrankheiten. II. Beobachtungen mit dem Raster-Elektronenmikroskop über die Reparation von Endotheldefekten an Arterien.

Klin.Wschr.47, 245-249, 1969

FROST, H. und HESS, H.:

Untersuchungen zur Pathogenese der arteriellen Verschlusskrankheiten. III. Ein Modell zum Studium der Pathogenese der Kälteangiitis.

Klin.Wschr. , 507-510, 1969

- FROST, H.: Untersuchungen der arteriellen Gefässinnenfläche mit dem Raster-Elektronenmikroskop.
Aus: Generalisierte intravasale Gerinnung, Beeinflussung der Hämostase durch gefässaktive Pharmaka.
Schattauer Verlag 1971
- FROST, H.: Study of the Pathogenesis of Obliterating Arterial Diseases by Means of a Raster-Electron Microscope Technique.
Aus: Platelets and the Vessel Wall Fibrin Deposition, Symposium of the European Atherosclerosis Group, 1969
Thieme Verlag 1970
- FROST, H.: Veränderungen des Gefässwandendothels.
Aus: Alter und Blutgerinnung, XIII. Hamburger Symposium über Blutgerinnung 1970
Schattauer Verlag 1970
- GROSS, D.: Gefässreaktion auf Reiz.
Med. Welt 18, 1158, 1967
- HAUSS, W.: Arteriosklerose, Herzinfarkt, Rheumatismus: Unspezifische Mesenchymreaktion?
Umschau 567-573, 1969
- HAMPTON, J.R.: The Study of Platelet Behaviour and its Relevance to Thrombosis.
J. of Atheroscler. Research 7, 729-746, 1967
- HASLAM, R.J.: Role of Adenosine Diphosphate in the Aggregation of Human Blood-Platelets by Thrombin and by Fatty Acids.
Nature 202, 765-768, 1964
- HAUST, M.D.: Electron-microscopy of fibrin in human atherosclerotic lesions. Immunohistochemical and morphologic identification.
Exp. molec. Path. 4, 205, 1965

- HAUST, M.D., MORE, H.Z.:
Pathogenese der Fibrose bei der Arteriosklerose.
Schweiz.Med.Wschr.48, 1270, 1959
- HILZ, H.: Zur Biochemie der Arteriosklerose.
Münch.Med.Wschr.107, 495-496, 1965
- HONOUR, A.J., MITCHELL, J.R.A.:
Platelet clumping in injured vessels.
Brit.J.exp.Path.45, 75, 1964
- HONOUR, A.J., MITCHELL, J.R.A.:
Platelet clumping in vitro.
Nature 197, 1019-1020, 1963
- HOVIG, T.: The Ultrastructure of Rabbit Blood Platelet Aggregates.
Thromb.Diathes.haemorrh.8, 9, 455-472, 1962 - 1963
- HOVIG, T., MØRGENSEN, M.A., ROCKHAM and MUSTARD, J.R.:
Platelet adherence to fibrin and collagen.
J.Lab.clin.Med.71, 29-40, 1968
- JIPP, P.: Zur Pathogenese der Arteriosklerose.
Internist, 245-251, 1965
- JONES, R.J.: Atherosclerosis: Proceedings of the Second International Symposium.
Springer Verlag 1969
- JØRGENSEN, L.: Experimental platelet and coagulation thrombi.
Acta path.microbiol.Scand.62, 189, 1964
- KAPPERT, A.: Die fibrinolytische Aktivität der Blutgefäße des Menschen.
Verh.dt.ges.Inn.Med.68, 1962

- KAPPERT, A.: Experimentelle und klinische Untersuchungen über arterielle Thrombogenese und Fibrinolyse.
Helvetia Medica Acta Supp.XLI, 1962
- KIEFHABER, P.: Die Umwandlung eines experimentell erzeugten arteriellen Abscheidungsthrombus. Ein Beitrag zur Morphogenese der Arteriosklerose.
Inaug.Diss.München, 1965
- KRAULAND, W.: Frühveränderungen bei Arteriosklerose.
Dtsch.Med.Wschr.93, 807-811, 1968
- LEVENE, C.J.: The Electron-Microscopy of Atheroma.
Lancet 269, 1216, 1955
- LINZBACH, A.J. und HART, W.:
Mikroskopische Untersuchungen am Gefässendothel mit Phasenkontrast- und Auflichtverfahren.
Virchows Arch.Path.Anat.329, 669-693, 1957
- LINZBACH, J.: Die Bedeutung der Gefässwandfaktoren für die Entstehung der Arteriosklerose.
Verh.Dtsch.Ges.Path.41, 38, 1958
- MARTIN, M., STAUBESAND, J.:
Intravasale Thrombusbildung durch elektrischen Strom und Thrombolyse.
Thromb.Diathes.haemorrh.XVIII, 570, 1967
- MARTIN, M.: Thrombusbildung im Tierexperiment. Vital-, Licht- und elektronenmikroskopische Befunde.
Zentralblatt für Path.6, 352-356, 1967
- MEESSEN, H. and SCHULZ, H.:
Contribution of the Morphology of Thrombosis.
Aus: Pathogenesis and Treatment of Thromboembolic Diseases.
Schattauer Verlag, 1966

- MOSER, H.: Über Erfrierungen.
Dtsch.med.Wschr.I, 549, 1942
- MOVAT, H.Z., HAUST, H.D. and MORE, R.H.:
Morphologische Grundlagen der ersten arteriosklerotischen Gewebeveränderungen.
Schweiz.Med.Wschr.48, 1270, 1959
- MUSTARD, J.F., JØRGENSEN, L., HOVIG, T., GLYNN, M.F.:
Role of Platelets in Thrombosis.
Aus: Pathogenesis and Treatment of Thromboembolic Diseases.
Schattauer Verlag 1966
- MUSTARD, J.F., GLYNN, M.F., JØRGENSEN, L., NISHIZAWA, E.E.,
PACKHAM, M.A. and ROWSELL, H.C.:
Recent Advances in Platelets, Blood Coagulation and Thrombosis.
Progr.biochem.Pharmacol., Vol.4, 508-532, 1968
- OLIVER, M.: Stoffwechsel und Transport in der Arterienwand.
Dtsch.Med.Wschr.93, 6, 276-277, 1968
- POLIWODA et al.: Eine in vivo Methode zur Erzeugung und Beurteilung von plättchenreichen Abscheidungsthromben.
2.Ges.Exp.Med.145, 252, 1968
- POLLACK, O.J. and MINORU, A.:
Human and Rabbit arterial Cells Compared in Tissue Cultures.
Progr.biochem.Pharmacol., Vol.4, 294-304, 1968
- ROKITANSKI, C.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. I
Handbuch der allgemeinen path. Anatomie, Bd. II.
Wien, Braunmüller und Seidel, 1844

- SAWYER, P.N. and SPRINIVASAN, S.:
Studies on the Biophysics of intravascular Thrombosis.
- SAWYER, P.N., SUCKLING, E.E. and WESLOWSKI, S.A.:
Effect of small electric currents on intravascular Thrombosis in the visualized rat mesentery.
Amer.J.Physiolog.198, 1006-1010, 1960
- SIEGMUND, H.: Zur Pathogenese und Pathologie von örtlichen Kälteschädigungen.
Münch.Med.Wschr.39, 827, 1942
- SMINK, D.A., KRUISHER, H.E.J., BÖTTCHER, C.J.F.:
Physiochemical interaction between adenosine Phosphate and Fibrinogen as a Cause of Platelet Aggregation.
Nature, Vol.217, 374-375, 1968
- SINAPIUS, D.: Zur Morphologie des Endothels bei der Arteriosklerose.
Verh.Dtsch.Ges.Path.41, 96, 1958
- SINAPIUS, D. und NIEMANN, U.:
Die Entstehung von Cytoplasmaeinschlüssen im Endothel der Aorta und der grossen Arterien.
Virchows arch.path.Anat.332, 324-334, 1959
- SPAET, T.H. and ERICHSON, R.B.:
The vascular wall in Pathogenesis of Thrombosis.
Aus: Pathogenesis and Treatment of Thromboembolic Diseases.
Schattauer Verlag 1966
- STAMPFL, B.: Die Endothelialisierung von Gefässwandauflagerungen.
Verh.Dtsch.Ges.Path.1962

- STUDER, A.: Experimental Platelet Thrombus.
Aus: Pathogenesis and Treatment of Thromboembolic
Diseases.
Schattauer Verlag 1966
- THORBAN, W.: Experimentelle Untersuchungen über Gefäßveränderun-
gen nach Kälteeinwirkung.
Langenbecks Arch.klin.Chir.301, 770-775, 1942
- VASTESAEGER, M.M. and CELCOURT, M.D.:
The natural History of Atherosclerosis.
Circulation 26, 841-855, 1962
- WILLIAMS, G.: Experimental Arterial Thrombosis.
J.Path.Bact.69, 1955

Herrn Priv.-Doz.Dr.H.Frost möchte ich für die Überlassung des Themas und des Arbeitsplatzes, sowie für die freundliche Bereitschaft zu Anregung und Unterstützung herzlich danken.

Herrn Prof.Dr.W.Seitz danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Danken möchte ich auch allen Mitarbeitern des hämostaseologischen Labors der Medizinischen Poliklinik, die mich mit Rat und Tat jederzeit freundlich unterstützten.

LEBENS LAUF

Am 9. Dezember 1941 wurde ich, Karin Murr, als 2. Tochter des praktischen Arztes Dr. med. Josef Murr und seiner Ehefrau Dr. med. Elisabeth Murr in München geboren. Von 1947 bis 1953 besuchte ich die Volksschulen in Schliersee, Chieming und München. Dann trat ich in das Städt. Realgymnasium für Mädchen in Traunstein ein und schloss 1962 mit dem Abitur ab.

1962 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München Zahnmedizin zu studieren, wechselte aber nach der Zahnärztlichen Vorprüfung auf Medizin um. Unter Anrechnung von 3 Semestern aus meinem zahnmedizinischen Studium begann ich 1965 Medizin zu studieren und legte 1966 die Ärztliche Vorprüfung ab. Nach 7 klinischen Semestern schloss ich am 19.6.1970 das Studium mit dem Medizinischen Staatsexamen ab.

Meine Medizinalassistentenzeit begann ich im September 1970 an der Inneren Abteilung des Stadtkrankenhauses Traunstein. Seit März 1971 bin ich an der Chirurgischen Abteilung desselben Hauses beschäftigt.

